SERUM- UND LEBERLIPOIDE DES KANINCHENS BEI 3-5 WÖCHIGER INTRAVENÖSER FETTZUFUHR

Bertram Andreas Schliebitz

1967

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

SERUM- UND LEBERLIPOIDE DES KANINCHENS BEI 3-5WÖCHIGER INTRAVENÖSER FETTZUFUHR

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und

einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

B e r t r a m A n d r e a s S c h l i e b i t z

aus Ellwangen

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent:	Prof. Dr. N. ZÖLLNER
Korreferent:	Prof. Dr. W. SEITZ
Dekan:	Prof. Dr. F. HOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 7.11.1967

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
I.	EINLEITUNG	5
II.	METHODIK	7
	A. Tierexperimentelles Vorgehen	7
	B. Chemische Bestimmungen	10
III.	ERGEBNISSE	12
	A. Serumlipoide	12
	B. Leber und Leberlipoide	16
	C. Histologische Ergebnisse	18
	D. Kalorische Auswertung	19
IV.	DISKUSSION	20
	A. Verwendete Fettemulsion	20
	B. Dosierung	21
	C. Fettklärung	23
	D. Verwertung von intravenösen Fettemulsionen	25
	E. Leber und Infusionen mit Fett	26
	F. Lebergewichtszunahme	29
	G. Zur Ernährung mit intravenösen Fettemulsionen	30
V.	ZUSAMMENFASSUNG	32
Abbildungen		34
Tabellen		41
VI.	LITERATURVERZEICHNIS	46

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546005_0008

I. E I N L E I T U N G

Eine Errungenschaft der modernen Ernährungslehre ist die parenterale Ernährung. Mit ihrer Hilfe ist es möglich, Patienten, die wegen Verletzungen, Operationen oder Geschwülsten des Verdauungstraktes nicht essen können oder dürfen, oder Kranken, die infolge schwerer chronischer Erkrankungen in negative Kalorien- und Stickstoffbilanz geraten sind, über einen längeren Zeitraum ausreichend zu ernähren.

Eine vollständige parenterale Ernährung muß garantieren, daß genügend verwertbare Kalorien in Form von Kohlenhydraten, Aminosäuren und Fetten unter Einschluß der essentiellen Aminosäuren und essentiellen Fettsäuren neben einer ausreichenden Zufuhr an Flüssigkeit, Elektrolyten und Vitaminen dem Organismus zugeführt werden. Eine langdauernde parenterale Ernährung wurde aber erst durch die Herstellung geeigneter Fettemulsionen möglich, da die alleinige Zufuhr von Kohlenhydrat- und Aminosäurelösungen einmal wegen der großen Flüssigkeitsmengen, andererseits auch wegen Überschreitens der Nierenschwelle für eine vollständige kalorische Ernährung eine 24stündige Infusionsdauer voraussetzen würde (ZÖLLNER (46)). Fettemulsionen haben den Vorteil,daß man in verhältnismäßig geringen Mengen eine hohe Zahl an Kalorien bequem infundieren kann.

Mit der Anwendung von intravenösen Fettemulsionen sind aber an den Organismus besondere Anforderungen gestellt. Da der physiologische Weg der Fettaufnahme umgangen wird, befindet

sich das Fett zwar fein emulgiert im Blut, jedoch nicht in Form von Chylomikronen. Die Leber ist der Hauptort der Fettverbrennung und nimmt deswegen bei der Verwertung von intravenös zugeführten Fettemulsionen eine Schlüsselposition ein. Besondere Aufgaben müssen dabei von dem Mittlersystem zwischen Blut und Leberzelle, den Kupfferschen Sternzellen, bewältigt werden. Es wurde aber in mehreren Untersuchungen (6,18,23) mit radioaktiv-markierten Fettsäuren bewiesen, daß parenteral gegebenes Fett verbrannt wurde, d.h., das infundierte Fett ist metabolisierbar.

Für unsere Untersuchungen war die Frage gestellt, wieviel die Leber an intravenös zugeführtem Fett verwerten kann, ohne daß es zu einer Anhäufung von Fett in den Leberzellen, d.h. zu einer Verfettung des Organs kommen kann. In zahlreichen Untersuchungen (POPPER, SCHAFFNER (33)) wurde eine alimentär bedingte Leberverfettung durch das Fehlen an lipotropen Stoffen, insbesondere von Cholin, Methionin, Threonin, Serin und essentiellen Fettsäuren bewiesen. Ungeklärt bleibt aber die Frage, ob eine intravenöse Fettzufuhr, die eine Dauerhyperlipaemie verursacht, bei ausreichender Zufuhr an lipotropen Substanzen eine Verfettung der Leber hervorrufen kann. Um diese Frage zu beantworten, wurde im Tierversuch bei normaler Fütterung die Fettemulsion Lipofundin über einen längeren Zeitraum in zwei verschieden hohen Dosen injiziert bzw. infundiert und die Auswirkungen auf die Serum- und Leberlipoide untersucht.

II. METHODIK

A. Tierexperimentelles Vorgehen

Zur Durchführung des Versuches wurden 2,3 - 4,5 kg schwere Kaninchen ohne Berücksichtigung der Rasse und des Geschlechtes verwendet. Nach einer Eingewöhnungszeit von einigen Tagen an den Stall und an das Futter, das aus Heu, Rübenschnitzeln, Gras, Haferflocken, Korn und Küchenabfällen bestand, wurde innerhalb von 1 - 3 Wochen an 5 - 8 Tagen Blut zur Bestimmung der Gesamtlipoide abgenommen. Dabei wurde keine Rücksicht auf den Sättigungsgrad der Tiere genommen, jedoch erfolgte die Blutabnahme zu der gleichen Tageszeit, in der später die Blutabnahme vor den Infusionen bzw. Injektionen vorgenommen wurde. Damit wurde die physiologische Schwankungsbreite der Gesamtlipoide des Serums bei den einzelnen Tieren erfaßt.

Wenige Tage vor Versuchsbeginn erfolgte auch die erste Leberpunktion der Tiere. Es wurde dabei nach der von NICKLING und GRUSS (30) angegebenen Methode verfahren. Bei fast allen Tieren wurde eine Menghini-Nadel von 1,0 mm Durchmesser und von 3,5 cm Länge verwendet, bei einigen Tieren wurde die Leberpunktion mit der Nadel von 1,4 mm Durchmesser und 7 cm Länge angewandt. Um Hilfspersonal zu sparen, wurde der größte Teil der Tiere auf dem Operationstisch für Kaninchen (Modell Braun) fixiert, einige wurden von zwei Hilfspersonen

in der von NICKLING und GRUSS angegebenen Weise festgehalten. Obwohl bei mehreren Tieren mehrmalige Punktionen nötig waren, um genügend Material für eine histologische Auswertung zu erhalten, haben sämtliche Tiere den kleinen Eingriff ohne weitere Folgen gut überstanden. Nach abgeschlossener Punktion verhielten sich die Tiere völlig normal, fraßen und schienen in keiner Weise beeinträchtigt.

In mehreren Vorversuchen wurde versucht, die täglichen Punktionen der Ohrvenen durch Einlegen eines Dauerkatheters in die V.jugularis, V.femoralis oder in die Ohrvenen zu umgehen. Dies stieß jedoch auf erhebliche Schwierigkeiten, da es unmöglich war, die Katheter über längere Zeit durchgängig zu erhalten, das Abkratzen oder Abbeißen der Katheterverschlüsse zu verhindern und die Infektionsgefahr zu verhüten, in deren Folge mehrere Tiere zugrunde gingen, sodaß auf das Einlegen der Katheter verzichtet werden mußte.

Zum Versuch wurden die Tiere in folgende drei Gruppen zu je 3 - 8 Tieren pro Gruppe eingeteilt:

Gruppe 1: Die 3 Kaninchen dieser Gruppe (Nr. 1, 6, 7) erhielten jeden Tag Injektionen von 31 - 55 ml 15% Lipofundin (entsprechend 2 g Fett/kg Körpergewicht) in 5 - 10 Minuten in die Ohrvenen. Vor der Injektion wurde dabei fast immer etwa 0,5 ml Blut zur Bestimmung der Gesamtlipoide abgenommen. Nach der 14. bzw. 15. Injektion wurde am darauffolgenden Tage, an dem keine Injektion erfolgte, eine zweite Leberpunktion vorgenommen, danach weitere

16 Injektionen durchgeführt. (Abb. 1)

Gruppe 2: Hier wurden bei 8 Kaninchen (Nr. 2, 4, 5, 8, 9, 13 14, 15) in durchschnittlich 70 - 80 Minuten 80 - 100 ml Lipofundin (15%) entsprechend 3,45 - 4,08 g Fett/kg Körpergewicht infundiert. Auch hier wurden vor der täglichen Infusion etwa 0,5 ml Blut zur Bestimmung der Gesamtlipoide des Serums abgenommen. Kaninchen 5 und 15 wurden am 16. Versuchstag, an dem wie am 15. Versuchstage keine Infusion verabreicht wurde, leberpunktiert, danach wurden die Infusionen bis zum 26. Tage fortgesetzt. (Abb. 2)
Zur Infusion wurden die Tiere in die üblichen Kästen gesetzt, die nur den Kopf der Tiere freilassen. Sie verhielten sich während der Infusion im allgemeinen ruhig.

Gruppe 3: Diese 3 Kaninchen (Nr. 3, 10, 12) erhielten als Kontrolltiere die dem Gewicht entsprechende Menge 5% Sorbitlösung wie Gruppe 1 injiziert. Am 16. bzw. 17. Versuchstage, an dem mit den Injektionen ausgesetzt wurde, erfolgte die zweite Leberpunktion. Insgesamt wurden 30 Injektionen verabreicht. (Abb. 3)

Um das tägliche Punktieren der Ohrvenen zu erleichtern, wurden die Ohren nach den Infusionen bzw. Injektionen jeden zweiten Tag mit Thrombophob-Salbe eingerieben. Damit war es möglich, durchgängige Ohrvenen zu erhalten.

Die Tötung der Tiere erfolgte am Versuchsende durch Genick-

schlag und Entbluten. Die Leber der Tiere wurde herausgenommen und vor der weiteren Verarbeitung kurz eingefroren.

B. Chemische Bestimmungen

Die Bestimmung der Gesamtlipoide wurde nach der von ZÖLLNER und KIRSCH (47) angegebenen Mikromethode direkt aus dem Serum vorgenommen. Das aus den Ohrvenen abgenommene Blut wurde in Zentrifugengläser gebracht, die anschließend bei 2000 - 3000 Umdrehungen/Minute 10 Minuten lang zentrifugiert wurden. Von dem Serum wurden je 5 µl mit der Warburg-Mikropipette abpipettiert und in die Bestimmung eingesetzt, die im Triplikat durchgeführt wurde. Der Vorteil dieser Methode liegt in der relativ kurzen Zeit, die für die Bestimmung verwendet werden muß. Ihre Genauigkeit ist für orientierende Untersuchungen über die Höhe der Gesamtlipoide mehr als ausreichend.

Vor Versuchsbeginn und am Tötungstag wurde jeweils soviel Blut aus den Ohrvenen entnommen, daß 1 ml Serum erhalten wurde. Davon wurde ein Lipoidextrakt nach der von SPERRY (39) angegebenen Methode ausgeführt. Aus diesem Extrakt wurden nun das freie und das Gesamtcholesterin nach ZAK und Mitarbeitern (45) bestimmt, die Werte des Lipoidphosphors nach der von BARTLETT (4) angegebenen Methode erhalten und die veresterten Fettsäuren nach der von RAPPORT und ALONZO (34) angegebenen Weise ermittelt.

Die Lebern der Tiere wurden unter Zugabe von physiologischer

Kochsalzlösung im ganzen homogenisiert, um eventuelle unterschiedliche Verfettungen der einzelnen Leberlappen auszugleichen. Um die Luftblasen aus dem Homogenat zu entfernen, wurde 10 Minuten scharf zentrifugiert, dann die Menge des Homogenats gemessen und nach gründlichem Durchmischen ein Lipoidextrakt nach SPERRY (39) mit 10 ml Homogenateinsatz hergestellt. Aus diesem Lipoidextrakt wurden die gleichen Bestimmungen wie aus dem Serum ausgeführt. Zur Bestimmung des Gesamtcholesterins wurde je 1 ml des Extrakts zunächst im Wasserbad bei 50° C 45 Minuten lang mit 1 Tropfen 50% KOH verseift und dann in die Reaktion eingesetzt. Freies Cholesterin, Lipoidphosphor und veresterte Fettsäuren wurden wie beim Serum bestimmt.

Die Umrechnung der gemessenen Extinktionswerte auf mg% Leberfrischgewicht wurde aus dem Frischgewicht der Leber, der gemessenen Gesamthomogenatmenge, der in den Lipoidauszug eingesetzten Homogenatmenge, den Sperrywerten und den in die Reaktionen eingesetzten Mengen des Lipoidextraktes durchgeführt. Die Werte für die Phosphatide der Seren wurden durch Multiplikation der Lipoidphosphorwerte mit dem Faktor 25 erhalten.

Eine dünnschichtchromatographische Auftrennung der Leberlipoide wurde nach der von ZÖLLNER und WOLFRAM (49) angegebenen Weise durchgeführt. Auf die 20 x 20 cm großen Platten wurden gleiche Mengen des Lipoidextraktes (0,5 ml, aufgenommen in 3 Tropfen $CHCl_3$) mit einer 0,2 ml Pipette aufgetragen und mit Fließmittel B (95 ml Petroläther, 4 ml Methyläthylketon, 1 ml Eisessig) in der Kammer laufen gelassen.

III. E R G E B N I S S E

A. Serumlipoide

Aus den am Versuchsanfang vorgenommenen Bestimmungen der Serumlipoide ergibt sich eine weitgehende Übereinstimmung mit den von COOK (9) angegebenen Normalwerten. Die Gesamtlipoide schwanken um einen Mittelwert von 407 mg% (nach COOK: 350 ± 206 mg%), das Gesamtcholesterin beträgt im Mittel 58 mg% (nach COOK: 49 ± 24 mg%), die Cholesterinester betragen im Durchschnitt 39 mg% (nach COOK: 37 ± 18 mg%), die Phosphatide schwanken um einen Mittelwert von 125 mg% (nach COOK: 103 ± 27 mg%). Die Gesamtesterfettsäuren haben einen Mittelwert von 260 mg%. (Tab. 1)

Betrachtet man die Verlaufskurven der Gesamtlipoide der einzelnen Tiere (Abb. 1, 2, 3), so findet man, daß bei den Bestimmungen vor Versuchsbeginn Schwankungen der Gesamtlipoide um einen Mittelwert zu verzeichnen sind, der zwar bei den verschiedenen Kaninchen einen unterschiedlichen Wert hat, aber im Bereich der angeführten Normalwerte liegt. (Tab. 2) Dieser Mittelwert, der die normalen physiologischen Schwankungen des Gesamtlipoidspiegels jedes einzelnen Tieres als durchschnittliche Höhe angibt, kann als Bezugswert bei Änderungen in der Höhe des Gesamtlipoidspiegels verwendet werden.

Die vor Versuchsanfang vorgenommene Leberpunktion zeigt bei

einigen Tieren, z.B. bei Kaninchen 3, in der Folge eine deutliche Erhöhung der Gesamtlipoide, die aber nach wenigen Tagen wieder verschwand. Ein ähnlicher Effekt der zweiten Leberpunktion, die zu Versuchsmitte durchgeführt wurde, läßt sich dagegen nicht nachweisen.

Die Gruppe der Kontrolltiere (Gruppe 3) zeigt in ihrem Verlauf bei der Bestimmung der Gesamtlipoide (Abb. 3) nur grössere Schwankungen um einen Mittelwert, der über dem vor Versuchsbeginn ermittelten Bezugswert um 60 - 180 mg% liegt (Tab. 2). Die Bestimmungen des Cholesterins, der Cholesterinester, der veresterten Fettsäuren und der Phosphatide am Versuchsende fallen in den Bereich der am Versuchsanfang ermittelten Mittelwerte mit Ausnahme von Kaninchen 12, dessen Cholesterinwerte über der Norm liegen, wobei gleichzeitig die Phosphatide vermindert sind (Tab. 1, Abb. 4, 5).

Die Gruppe 1 der Tiere, die 2 g Fett/kg Körpergewicht erhielt, zeigt im Verlauf des Versuchs eine Erhöhung des Gesamtlipoidspiegels (Abb. 1). Diese differiert zu dem am Versuchsanfang ermittelten Bezugswert um 270 - 300 mg% (Tab. 2). Nach einem initialen, leichten Anstieg der Gesamtlipoide bei Kaninchen 1 und 6 scheint sich der Organismus auf die angebotene Fettmenge eingestellt zu haben und hält durch eine angepaßte Fettklärung bei allen drei Kaninchen die Gesamtlipoidwerte auf einem etwas erhöhten Niveau. Bei Kaninchen 6 scheint gegen Ende der Fettinjektionen der Fettabtransport aus dem Blute wiederum ungenügend zu sein, da es zu einer erneuten Steigerung der Gesamtlipoide im Blut kam.

Das Gesamtcholesterin aller drei Tiere liegt am Versuchsende leicht über den Mittelwerten des Versuchsanfangs, ebenfalls sind die Cholesterinester aller drei Tiere leicht erhöht, während die Phosphatide im Normbereich liegen. (Tab. 4, 5). Die Esterfettsäuren sind mäßig erhöht.

Überblickt man den Kurvenverlauf der Gesamtlipoidbestimmung der Gruppe 1, so ist die Feststellung berechtigt, daß die Klärfähigkeit bei einer täglich injizierten Fettmenge von 2 g Fett/kg Körpergewicht über 30 bzw. 31 Tage bei Kaninchen durchaus ausreichend ist.

Die Tiere der Gruppe 2 (3,45 - 4,08 g Fett/kg Körpergewicht) zeigen in dem Verlauf der Gesamtlipoide (Abb. 2) die schon bei Gruppe 1 erkennbaren Veränderungen, jedoch in einem sehr viel größeren Maße. Der initiale Anstieg durch die Fettinfusionen ist bei Kaninchen 15 und 2 stark ausgeprägt. Es ist jedoch deutlich, daß der Anstieg nicht ins Unermessliche geht, sondern daß eine Anpassung der Klärmechanismen nach 5 - 14 Tagen bei allen Tieren erfolgt und ein Niveau gefunden wird, um das in der Folgezeit die Gesamtlipoide schwanken. Dieses liegt über dem 3 - 4fachen der Ausgangsbasis. (Tab. 2). Kaninchen 15 hält dieses Niveau bis zum Versuchsende, es zeigt sogar ein leichtes Absinken. Bei Kaninchen 2 wurde am 4. Versuchstag nicht infundiert, danach wurde 14 Infusionen lang wie bei Kaninchen 5 ein relativ niedriges Lipoidniveau eingehalten, vom 20. Tage an jedoch stiegen die Lipoidwerte unaufhaltsam steil an. Kaninchen 5 zeigt vom 18. Tage an ebenfalls einen

steilen Anstieg, jedoch sinken die Lipoidwerte vom 21. Tage wieder stark ab, sodaß sie gegen Versuchsende auf gleicher Höhe wie bei Kaninchen 15 liegen.

Bei allen drei genannten Tieren wurde zur Zeit des initialen Anstiegs ein Nachlassen der Futteraufnahme bemerkt. Sie fraßen aber nach Erreichen des hohen Niveaus wieder wie vor Versuchsbeginn. Bei dem steilen Anstieg der Serumlipoidwerte von Kaninchen 2 kam es wiederum zum Nachlassen der Nahrungsaufnahme, schließlich wurde das Fressen ganz eingestellt. Kaninchen 2 war am Tötungstag im Eingehen.

Kaninchen 4 mußte nach dem 7. Tage getötet werden, da die Ohrvenen für Infusionen nicht mehr brauchbar waren.

Der Gesamtlipoidspiegel der Kaninchen 8, 9, 13 und 14 lag vor Versuchsbeginn z.T. erheblich unter den Normalwerten der übrigen Tiere (Tab. 2). Er zeigte 24 Stunden nach der ersten Infusion noch eine Erhöhung auf das 10fache des Ausgangswertes. Die Tiere starben nach der ersten oder zweiten Infusion unter Zeichen des Kreislaufversagens. Bei Kaninchen 9 und 13 wurden Fett-Thromben im rechten Herzen und in der Lunge gefunden. Es zeigt sich also, daß diese Tiere schlechte Fettklärer waren. Eventuell aber bestand eine Schädigung der Tiere vor Versuchsbeginn.

Bei den Tieren, die den Versuch überlebten, wurden aus dem Serum des Tötungstages dieselben Bestimmungen wie zu Versuchsanfang durchgeführt. (Tab. 1). Es zeigt sich bei dem Gesamtcholesterin eine Erhöhung um das 5 - 8fache der

Normalwerte, desgleichen bei den Cholesterinestern. Die Gesamtesterfettsäuren erhöhten sich um das 3 - 10fache der Ausgangswerte, die Phosphatide um das 2 - 4fache. (Abb. 4,5)

Zusammenfassend kann man feststellen, daß Kaninchen, die schlechte Fettklärer sind, hochdosierte Fettinfusionen nicht verarbeiten können und infolge der Kreislaufbelastung zugrunde gehen. Gute Fettklärer dagegen vertragen auch hochdosierte Fettinfusionen über eine längere Zeitdauer. Doch kann sich auch hierbei eine Erschöpfung der Klärfähigkeit bemerkbar machen.

B. Leber und Leberlipoide

Zur Beurteilung, ob eine Verfettung der Leber vorliegt, genügt die quantitative Bestimmung der veresterten Fettsäuren, da Leberverfettung vor allem hochgradige Vermehrung der Triglyceride bedeutet.

Vergleicht man die Werte der veresterten Fettsäuren der Kontrollgruppe (Gruppe 3) mit denen der Gruppe 1, so ergeben sich keine Unterschiede. (Abb. 6, Tab. 3). Die Werte liegen um einen Mittelwert von 4,0 g%, was mit den Leberanalysen von BOSCH und Mitarbeitern (5) und WELLS und ERSHOFF (43) übereinstimmt. Bei den Tieren der Gruppe 2 liegen die Esterfettsäuren bei Kaninchen 5 und 15 ebenfalls in diesem Bereich, während bei Kaninchen 2 eine Erhöhung auf das Doppelte festzustellen ist. Dagegen liegen die Werte für das Gesamtcholesterin, das freie Cholesterin und die

Cholesterinester im gleichen Bereich wie bei den Gruppen 1 und 3. Auffallende Unterschiede zeigen sich auch nicht bei den Analysenwerten der Phosphatide. Eine leichte Erhöhung der Cholesterinester und eine gleichzeitige leichte Erniedrigung der Phosphatide scheint bei Kaninchen 5 und 15 zu bestehen. Die dünnschichtchromatische Auftrennung der Leberlipoide gibt diese Ergebnisse anschaulich wieder. (Abb. 7)

Auffallende Unterschiede ergeben sich jedoch aus den Lebergewichten. Während bei der Kontrollgruppe das Lebergewicht 2 % des Körpergewichtes ausmacht, zeigt sich bei Gruppe 1 (2 g Fett/kg Körpergewicht) eine Erhöhung dieses Verhältnisses auf 3 %, bei den Kaninchen der Gruppe 2 (3,45 - 4,08 g Fett/kg Körpergewicht) eine Erhöhung auf 4,2 - 4,9 %. Nach Literaturangaben (8, 20, 43) bewegen sich die normalen Lebergewichte des Kaninchens, bezogen auf das Körpergewicht, um 3 - 3,5 %. Damit liegen die Lebergewichte der Gruppe 2 deutlich über der Norm.

Nimmt man das Gewicht einer Kaninchenleber mit 3,5 % des Körpergewichtes an, so kann man die Zunahme des Lebergewichtes bei jedem einzelnen Tier der Gruppe 2 in Gramm berechnen. Errechnet man aus den Analysenwerten auch den Gehalt an veresterten Fettsäuren für jede Leber in Gramm und vergleicht die errechneten Werte der Lebergewichtszunahme und der veresterten Fettsäuren miteinander, dann ergibt sich, daß die Zunahme des Lebergewichts nicht oder nur zu einem Teil durch Fetteinlagerung bedingt sein kann. (Tab. 4)

C. Histologische Ergebnisse

Es wurden Hämalaun-Eosin- und Sudanfärbungen der Probeexcisionen angefertigt. Infolge des großen Arbeitsaufwandes bei der Herstellung von Hämalaun-Eosin- und Sudanfärbungen der Leberpunktate konnten nur einige Stichproben der Punktionszylinder der ersten Leberpunktion angefertigt werden.

Die Probeexcisionen der Kontrollgruppe zeigen die normale Fettanfärbung der Leberzellen.

Gruppe 1 läßt eine stärkere Vakuolisierung der Leberzellen erkennen. In der Fettfärbung zeigen sich teilweise verfettete Kupffersche Sternzellen.

Gruppe 2 zeigt eine geringe Verfettung der Leberzellen, besonders zentralvenenwärts. Ähnlich wie bei einer diabetischen Hyperlipämie sind jedoch die Kupffer-Zellen durchweg stark mit Fett angereichert. Ausgeprägt sind diese Veränderungen bei Kaninchen 2. Hier finden sich neben einer stärkeren kleintropfigen Verfettung der Leberzellen in der Umgebung der Zentralvenen scharf abgegrenzte nekrotische Bezirke mit Granulationen.

Die angefertigten Punktatszylinder der ersten Leberpunktion lassen keine pathologischen Veränderungen erkennen, die Probeexcisionen der nach der ersten oder zweiten Infusion eingegangenen Kaninchen zeigen stärkere Fettablagerungen in den Kupffer-Zellen.

Aus diesen Befunden wird deutlich, daß Fettinfusionen über einen längeren Zeitraum eine erhebliche Belastung der RES-Zellen der Leber bedeuten.

D. Kalorische Auswertung

Nach Untersuchungen von NEIFAKH und ZDRODOWSKAYA (29) beträgt der Kalorienverbrauch des Kaninchens etwa 3,4 Kcal/kg/h. Gruppe 1 erhielt 1,95 - 2,1 g Fett/kg Körpergewicht pro Tag. Das entspricht der Deckung des täglichen Kalorienbedarfs durch das zugeführte Fett zu 22,3 - 24,9 % (Tab. 6). Bei Gruppe 2 erhielten die Tiere 3,45 - 4,08 g Fett/kg Körpergewicht entsprechend einer Deckung des täglichen Kalorienbedarfs zu 39,3 - 46,7 % durch das zugeführte Fett. Die Gewichtskurven der Kontrollgruppe und der Gruppe 1 zeigen während der Versuchsdauer z.T. ein beträchtliches Ansteigen des Körpergewichts. Dagegen findet sich bei den Kaninchen der Gruppe 2 ein leichter Gewichtsverlust bzw. ein Beibehalten des Anfangsgewichtes (Abb. 9, Tab. 5). Bei Kaninchen 2 betrug die Fetteinlagerung über das Sollgewicht von 4 g Fett/100 g Leber von der insgesamt zugeführten Fettmenge von 3,45 g etwa 8,8 g entsprechend 2,5 % der verabreichten Fettmenge. Bei Kaninchen 5 und 15 ist von der verabreichten Fettmenge von 324 g bzw. 360 g praktisch kein Fett in der Leber gespeichert worden.

IV. D I S K U S S I O N

A. Verwendete Fettemulsion

Die Untersuchungen über die Anwendung von intravenösen Fettinfusionen reichen in der Literatur weit zurück. Es liegen eine große Anzahl sowohl tierexperimenteller Untersuchungen als auch klinischer Erfahrungen vor. Erste Versuche unternahm SCHOTT (37) im Jahre 1913, dann befaßten sich Japaner (31, 35) und in neuerer Zeit vor allem Skandinavier und Amerikaner (2, 3, 11, 12, 17, 18, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 41, 42) mit der Verabreichung von intravenösen Fettemulsionen. So gelang im Laufe der Zeit die Entwicklung geeigneter Fettemulsionen, die in ihrer Zusammensetzung, Verträglichkeit und Haltbarkeit einen hohen Grad erreichten.

Wir verwendeten zu unseren Untersuchungen die Fettemulsion Lipofundin *). Die Zusammensetzung dieser Emulsion ist folgende:

150 g Baumwollsamenöl
15 g hydrierte Sojaphosphatide
50 g Sorbit
0,880 g Vit E
H_2O ad 1000 ml

In mehreren klinischen und experimentellen Arbeiten konnte

*) An dieser Stelle sei der Firma Braun, Melsungen für die Herstellung und kostenlose Überlassung des benötigten Lipofundins in einer Sonderanfertigung von 100 ml Abfüllungen

die gute Verträglichkeit dieser und ähnlicher Fettemulsionen bewiesen werden (1, 10, 15, 22, 36, 48).

B. Dosierung

Die Reaktionen bei der Verabreichung von intravenösem Fett sind abhängig einerseits von der Höhe der zugeführten Fettmenge, andererseits aber auch von der Versuchsdauer. Bei einer einmaligen Injektion vertragen Hunde, Ratten und Mäuse 14 - 15 g Baumwollsaatöl/kg Körpergewicht ohne letale Wirkung (WRETLIND (44)). Die akute Toxizität der verwendeten Emulsionen ist also gering. Für die parenterale Ernährung ist jedoch die Kenntnis der chronischen Schädigungen nach häufigen Infusionen wichtiger. MENG (26) fand bei 12 Kaninchen, die täglich 2 g Fett /kg Körpergewicht erhielten, nur in einem Falle nach 30 Tagen eine leichte Verfettung der Leber. MEYER und Mitarbeiter (27) führten an Hunden 30 Fettinfusionen mit 3 g Fett/kg Körpergewicht durch, ohne daß Leberverfettungen auftraten. ELSTER (14) fand dagegen bei einer Dosierung von 6 - 7 g Fett/kg Körpergewicht pro Tag bei Hunden, die alle am 7. oder 8. Tage verendeten, eine excessive Verfettung und teilweise Nekrose der Leber, in allen Organpräparaten intravasal gelegene Fettröpfchen, zerklumpte Erythrozyten und Fettembolien. Ähnliche Befunde erhoben SCHÖN und Mitarbeiter (36) an Hunden bei gleicher Dosierung. SWANK (40) beschreibt bei Kaninchen, die mittels Magentubus 3 - 5 g Fett/kg Körper-

Gewicht bekamen, Erythrozytenaggregationen, die zur Verstopfung der kleineren Blutgefäße führten.

Auf Grund dieser Literaturangaben wählten wir die Dosis von 2 g Fett/kg Körpergewicht (Gruppe 1), um die Auswirkungen bei noch klinisch empfohlener Dosis zu überprüfen, und die Dosis von etwa 4 g Fett/kg Körpergewicht (Gruppe 2) in der Absicht, die Auswirkungen auf den Kreislauf klein zu halten, dabei aber eine hohe Belastung der Leber zu erreichen. Als Versuchsdauer legten wir für die niedrige Dosierung (Gruppe 1) 30 Injektionen fest, bei der hohen Dosierung (Gruppe 2) erschienen 23 - 24 Infusionen ausreichend.

Beim Menschen tritt nach längerer Anwendung der Fettinfusionen das sogenannte Fettüberladungssyndrom auf. LEVENSON und Mitarbeiter (24) machten an gesunden Freiwilligen Versuche mit 1200 ml Lipomul täglich, die nach 14 - 21 Tagen abgebrochen werden mußten, da ein Fettüberladungssyndrom entstand. Auch ALEXANDER und ZIEVE (1) beschrieben das Syndrom. COHN und Mitarbeitern (7) gelang die Imitation des Fettüberladungssyndroms bei Hunden. PEZOLD (32) empfiehlt daher beim Menschen die Verabreichung von 1 - 1,5 g Fett/kg/die als obere Grenze der Dosierung, SCHÖN und Mitarbeiter (36) empfehlen eine Dosierung von höchstens 100 g Fett/die.

Auf Grund unserer Untersuchungen kann festgestellt werden, daß bei der Verabreichung von Fettemulsionen immer die Fettklärung berücksichtigt werden muß, da ein stark lipä-

misches Serum auf eine begrenzte Verträglichkeit der Fettemulsion hinweist (PEZOLD (32)). Bei Fettinfusionen am Menschen empfiehlt es sich, nicht über die von den oben angeführten Autoren angegebenen Dosierungen hinauszugehen.

C. Fettklärung

Die Dosierung der täglich zugeführten Fettmenge ist maßgeblich von der 24 Stunden-Fettklärfähigkeit abhängig. EDGREN (11) fand bei Untersuchungen an Hunden, daß das injizierte Fett in einer Exponentialkurve aus dem Blutstrom verschwindet, wobei sich der Abfall der Rückgangslinie signifikant mit ansteigenden Dosen vermindert, desgleichen nimmt die Eliminationsrate bei wiederholten Injektionen beträchtlich ab. 2 g Fett/kg Körpergewicht, gelegentlich auch 3 g, wurden in 24 Stunden vollständig aus dem Blut eliminiert. An Hand der Ergebnisse der Gesamtlipoidbestimmungen der Gruppe 1 können wir die fast vollständige Elimination von 2 g Fett/kg Körpergewicht bei 30 Injektionen bestätigen.

Bei Gruppe 2 war dagegen nach 24 Stunden nicht alles zugeführte Fett aus dem Blute entfernt. Da sich aber im Laufe des Versuches ein Niveau einstellte, das zwar beträchtlich höher lag als die normale Schwankungsbreite der Gesamtlipoide, und weil sich folglich die "Klärungsreste" nicht addierten, muß sich eine Anpassung auf die erhöhte Fettzufuhr eingestellt haben.

Die Elimination von Fett aus dem Blut erfolgt durch die

Zellen des RES und durch die Parenchymzellen der Leber, ein Teil verschwindet durch intravaskuläre Hydrolyse, die durch den freigemachten "clearing factor" oder die Lipoproteinlipase erzeugt wird (WRETLIND (44)). Da wir bei den Tieren der Gruppe 2 eine beträchtliche Lebergewichtszunahme ohne größere Verfettung feststellten, so ist die Annahme berechtigt, daß die Elimination des Fettes aus dem Blute durch die Anpassung der Leberzellen an das große Angebot erfolgte.

WADELL und Mitarbeiter (41) schließen an Hand von Versuchen, bei denen die RES-Zellen blockiert und darauf Fettemulsionen intravenös verabreicht wurden, eine wesentliche Mitbeteiligung der Kupffer-Zellen bei der Fettklärung aus, denn die Eliminationsrate des Fettes aus dem Blute änderte sich im Vergleich zu einer Kontrollgruppe nicht signifikant. FRIEDMAN und Mitarbeiter (16) berichten von Versuchen an Ratten, von denen eine Gruppe Olivenöl mit Cholesterinzusatz und eine andere nur Olivenöl verfüttert bekamen. Bei den Ratten, die Olivenöl und Cholesterin erhalten hatten, fand man nach 24 Stunden eine starke Anreicherung des Cholesterins in den RES-Zellen, während bei den Ratten, die nur Olivenöl bekamen, fast die gesamten sudanophilen Substanzen innerhalb der Leberzellen waren. FRIEDMAN folgerte daraus, daß die Kupfferzellen wahrscheinlich allein für den Abtransport des Cholesterins in Frage kommen. Unsere Leberschnitte zeigen eine mäßige bis starke Verfettung der Kupfferzellen, während der Fettgehalt der Parenchymzellen

bei Gruppe 1 normal, bei Gruppe 2 z.T. deutlich erhöht ist. Ähnliche Befunde erhob SCHUBERT und KRÜGER (38) an Kaninchen; ELSTER (14), ALEXANDER und ZIEVE (1), PEZOLD (32), MEYER und Mitarbeiter (27), GLAS und BIRKELO (17), WATKIN (42) beschrieben bei langdauernden Infusionsversuchen mit Fettemulsionen am Menschen ebenfalls die Verfettung der RES-Zellen.

Damit kann festgestellt werden, daß die Verabreichung von intravenösen Fettemulsionen auch in niedrigen Dosen eine erhebliche Belastung des RES-Systems der Leber darstellt.

D. Verwertung von intravenösen Fettemulsionen

Das intravenös zugeführte Fett ist metabolisierbar. Das zeigen Versuche mit radioaktiv markierten Fettsäuren, bei denen die Aktivitäten rasch in der Ausatmungsluft als $^{14}CO_2$ auftraten (v. BRAND und Mitarbeiter (6), GOLDMAN und Mitarbeiter (18), LERNER und Mitarbeiter (23)).

Trotz der großen Fettmenge, die bei Gruppe 2 gegeben wurde, zeigen sich nur leichte bzw. keine Gewichtsanstiege, sodaß eine Ablagerung von Fett ins Gewebe mit einiger Sicherheit auszuschließen ist. McKIBBIN und Mitarbeiter (25) stellte fest, daß es bei Infusionen von großen Mengen Fett bei Versuchstieren zu keiner Anhäufung des Fettes in den Geweben kommt, wie er durch Analyse der Gewebslipoide zeigen konnte. Einen weiteren Hinweis ergibt die beträchtliche Leber-

vergrößerung bei den Kaninchen der Gruppe 2, die nicht oder nur zum Teil auf Fetteinlagerung beruht. Daraus kann geschlossen werden, daß der größte Teil des infundierten Fettes verbrannt wurde.

E. Leber und Infusionen mit Fett

Die Leber stellt den Zentralort des Gesamtstoffwechsels des Organismus dar. Zucker-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel stehen in mannigfachen Beziehungen untereinander, die hormonal und zentralnervös kontrolliert werden. Veränderungen im Fettstoffwechsel ziehen deswegen zwangsläufig Veränderungen im Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsel nach sich.

Die Leber ist der Hauptort der Fettverbrennung. Auch intravenös zugeführtes Fett wird in diesem Organ zum Zwecke der Energiegewinnung über mehrere Zwischenstufen zu CO_2 und H_2O abgebaut.

Die Fettoxydation ist besonders eng mit einem Phosphatidumsatz gekoppelt. Da die Leberzelle keine Lipasen besitzt, die Fettsäuren vom Triglycerid abspalten können, aber mit Fermentsystemen ausgestattet ist, die Phosphatide in Fettsäuren, Glycerophosphat und Cholin spalten (HARTMANN (19)), muß der größte Teil der Fettverwertung der ungespaltenen Fette über den Weg der Phosphatidbildung erfolgen. ZÖLLNER (46) berichtet von Versuchen, bei denen radioaktiv markiertes Tripalmitin intravenös gegeben wurde und die Markierung nach der Verabreichung zum großen Teil in der Leber gefun-

den werden konnte. Ein beachtlicher Teil war in der Phosphatidfraktion enthalten.

Kommt es zu einer Verfettung der Leber, so ist diese Ausdruck einer Stoffwechselstörung, nicht aber deren Ursache (EGER (13)). Leberverfettung bedeutet Neutralfettansammlung, gelegentlich Cholesterinvermehrung. Nach HARTMANN (19) entsteht eine Leberverfettung durch Störung des biologischen Regelvorganges, der das Gleichgewicht zwischen Neutralfetten und Phosphatiden sicherstellt. Die Ursachen einer solchen Veränderung können bei Überschwemmung der Leber mit Neutralfetten bei Fettmahlzeiten, Hunger, Diabetes in einer Erschöpfung der Kapazität des Phosphatidumsatzes liegen, sie können in der Abnahme der Phosphatidsynthese bei normalem Angebot an Neutralfetten durch den Mangel an Stoffen begründet sein, die zur Phosphatidsynthese notwendig sind. Weitere Möglichkeiten liegen in Störungen des Fettsäureabbaus oder in der vermehrten Fettsäuresynthese, z.B. bei hyperkalorischer Ernährung.

Eine Fettemulsion zur intravenösen Anwendung muß die Möglichkeit der Verfettung der Leber infolge Mangel an Stoffen, die zur Phosphatidsynthese benötigt werden, mit einiger Sicherheit ausschließen. In der verwendeten Fettemulsion ist für eine ausreichende Zufuhr an Phosphatiden gesorgt. Der hohe Gehalt an ungesättigten Fettsäuren des Baumwollsamenöls begünstigt die Phosphatidsynthese. Der Zusatz von Vitamin E verstärkt die Phosphatidsynthese durch Förderung des Einbaus der ungesättigten Fettsäuren, wirkt

im Eiweißstoffwechsel zugunsten der Cholinsynthese und beeinflußt die Fettsäureoxydation.

Die Möglichkeit einer hyperkalorischen Ernährung ist bei der verwendeten Dosierung ziemlich unwahrscheinlich. Mit der in unserem Versuch angebotenen Fettmenge wird bis zu 47 % des Kalorienbedarfs gedeckt. Die Fettleber infolge Überernährung entsteht infolge vermehrter Fettsäuresynthese. Es kann angenommen werden, daß durch das große Fettangebot das Gleichgewicht Fettabbau : Fettsynthese eher zugunsten des Abbaus verlagert ist.

Eine Möglichkeit dagegen ist die Annahme, daß eine Anhäufung von Fett in den Leberzellen durch Störungen des Fettsäureabbaus und dem daraus erfolgenden Rückstau des Neutralfettes in der Leberzelle entsteht. Ein hohes Fettangebot durch intravenöse Fettinfusion könnte eine verminderte Glycolyse bewirken. Zu dem steuernden Prinzip zwischen Glycolyse und Fettsäureabbau gehört das verfügbare Adenosinmonophosphat, Nikotinamidadenindinucleotid und das freie Coenzym A, um das Glycolyse und Fettsäureabbau konkurrieren (HARTMANN (19)). Fettsäureabbau ist jedoch bei fehlender Glycolyse nicht möglich, da dann wegen des Fehlens von Brenztraubensäure der C_2-Rest der Fettsäuren nicht in den Zitronensäurezyklus eingebracht werden kann. Die Folge ist dann eine vermehrte Cholesterinsynthese, Acidose und Ketonurie. Bei unseren Tieren konnte kein vermehrter Cholesteringehalt der Leber festgestellt werden.

Die Fettsäureoxydation kann aber auch durch O_2-Mangel und

fehlenden Abtransport des Wasserstoffes unterbrochen werden. Dabei wird der Abbau schon in der ersten Stufe blockiert und es entsteht keine Ketonkörperbildung (HARTMANN (19)).

Werden sehr hohe Mengen an Fett infundiert, dann kommt es nach ELSTER (14) zur intravasalen Aggregation von Erythrozyten und Fettpartikeln, die insbesondere in der Lunge Fettembolien verursacht. Weiterhin führen hochdosierte Fettinfusionen nach COHN und Mitarbeitern (7) und WRETLIND (44) zur Anämie. Beide Faktoren beeinträchtigen die Sauerstoffversorgung und können somit eine Fettleber erzeugen. Das histologische Bild der um die Zentralvenen gelegenen leicht verfetteten Leberzellen bei Gruppe 2 legt eine solche Vermutung nahe.

Eine weitere Möglichkeit der Verfettung liegt in der begrenzten Kapazität des Phosphatidumsatzes bei vermehrtem Angebot an Neutralfetten. Auch für die Enzyme der Fettsäureoxydation ist dies bei hohem Fettangebot möglich, wenn die Eiweißzufuhr eingeschränkt ist, denn Eiweiß wird für den Aufbau von Fermenten benötigt, die im Fettstoffwechsel notwendig sind (POPPER, SCHAFFNER (33)). Eine intravenöse Fettzufuhr muß deswegen eine ausreichende Versorgung mit eiweißhaltigen Substanzen einschließen.

F. Lebergewichtszunahme

Die Lebergewichtszunahme der Gruppe 2 beruht bei Kaninchen 5 und Kaninchen 15 nicht auf einer vermehrten Fetteinlagerung.

Auch bei Kaninchen 2 ist die Zunahme des Lebergewichtes nur zu einem Teil durch die verstärkte Fetteinlagerung bedingt. Auf Grund der durchgeführten Analysen ist es jedoch nicht möglich, sicher zu entscheiden, worauf dann die Zunahme des Lebergewichtes zurückzuführen ist.

Wird täglich mehr als 2 - 3 g Fett/kg Körpergewicht bei Hunden intravenös verabreicht, dann besteht eine Retentionshyperlipämie (EDGREN (12)). Da die Serumlipoidwerte der Gruppe 2 im Laufe des Versuches jedoch nicht unaufhaltsam anstiegen, sondern sich auf einen erhöhten Lipoidspiegel einstellten, mußte es zu einer Anpassung der Leber an das hohe Fettangebot gekommen sein. Ein Mangel an Phosphatiden bestand nach unseren Leber- und Serumanalysen nicht. Die Futteraufnahme gewährleistete eine ausreichende Zufuhr von Eiweiß und lipotropen Substanzen, die nötig zur Verarbeitung der zugeführten Fette sind. Die Lebervergrößerung wäre daher durch eine Vermehrung des Leberparenchyms zu erklären, um die hohe Fettzufuhr zu verarbeiten.

Bei Kaninchen 2 wurde in den letzten Tagen vor Versuchsende das Fressen eingestellt. Gleichzeitig stiegen die Serumlipoidwerte steil an. Die Leber konnte also bei fehlender Eiweißzufuhr das vermehrte Fettangebot nicht bewältigen, sodaß damit eine stärkere Verfettung der Leberzellen auftrat.

G. Zur Ernährung mit intravenösen Fettemulsionen

Fett stellt mit 9,3 kcal/g das am besten vom Körper ausge-

nutzte Grundnahrungsmittel dar. Auf Grund unserer Ergebnisse können wir feststellen, daß die Deckung des täglichen Kalorienbedarfs zu 23 % mit Fettinfusionen ohne weitgehende Belastung der Leber erfolgen kann. Die Grenze der Kaloriendeckung liegt nach unseren Versuchen bei 39 - 47 %. COHN und Mitarbeiter (7) stellten bei einer Deckung des Kalorienbedarfs von rund 35 % durch Fettinfusionen bei Hunden keine Fetteinlagerungen in die Leber, sondern nur Ablagerungen des intravenösen Fettpigmentes fest, dagegen starben bei einer Erhöhung der Fettzufuhr alle Tiere. WRETLIND (44) untersuchte die Auswirkungen bei 66 % und 100 % Deckung des Kalorienbedarfs durch zwei verschiedene Fettemulsionen an Hunden. Eine bessere Verwertung wurde mit Intralipid, einer Sojabohnenölemulsion, beobachtet. Infonutrol, eine Emulsion aus Baumwollsamenöl, zeigte schlechtere Verwertung. Die Grenze der Kaloriendeckung durch Fett liegt nach WRETLINDs Angaben zwischen 35 - 50 %.

Die Tiere der Gruppe 2 zeigten wie bei COHN und Mitarbeitern (7) während der ersten Infusionen bis zum Erreichen des hohen Lipoidniveaus ein Nachlassen der Fressmenge, bei Kaninchen 2 wurde das Fressen während der letzten Versuchstage vollständig eingestellt. Da durch das Fett der Kalorienbedarf nur zu 39 - 47 % gedeckt wurde, befanden sich die Tiere während dieser Zeit in einem Kaloriendefizit, daß sie nur durch Mobilisierung körpereigener Kalorien kompensieren konnten. Damit ist die geringe Gewichtsabnahme der Kaninchen 5 und 15 zu Versuchsanfang sowie der Gewichtssturz von Kaninchen 2 zu Ende der Versuchszeit erklärt.

V. ZUSAMMENFASSUNG

1. Kaninchen vertragen 30 intravenöse Injektionen von Fett (in Form von 15 % Lipofundin) in einer Dosis von 2 g Fett/kg Körpergewicht täglich, ohne daß es zu schwerwiegenden Veränderungen in der Zusammensetzung und Höhe der Leber- und Serumlipoide kommt. Im histologischen Schnitt ist im Vergleich zu den Leberpunktaten, die vor Versuchsbeginn gewonnen wurden, lediglich eine Fettbeladung der Kupffer-Zellen festzustellen.

2. Bei einer Erhöhung der Dosierung auf 3,45 - 4,08 g Fett/kg Körpergewicht werden nach 24 Infusionen folgende Veränderungen festgestellt:

a) Ein Teil der Tiere geht infolge Klärinsuffizienz nach 1 - 2 Infusionen an Versagen des Kreislaufs durch Fettembolien zugrunde.

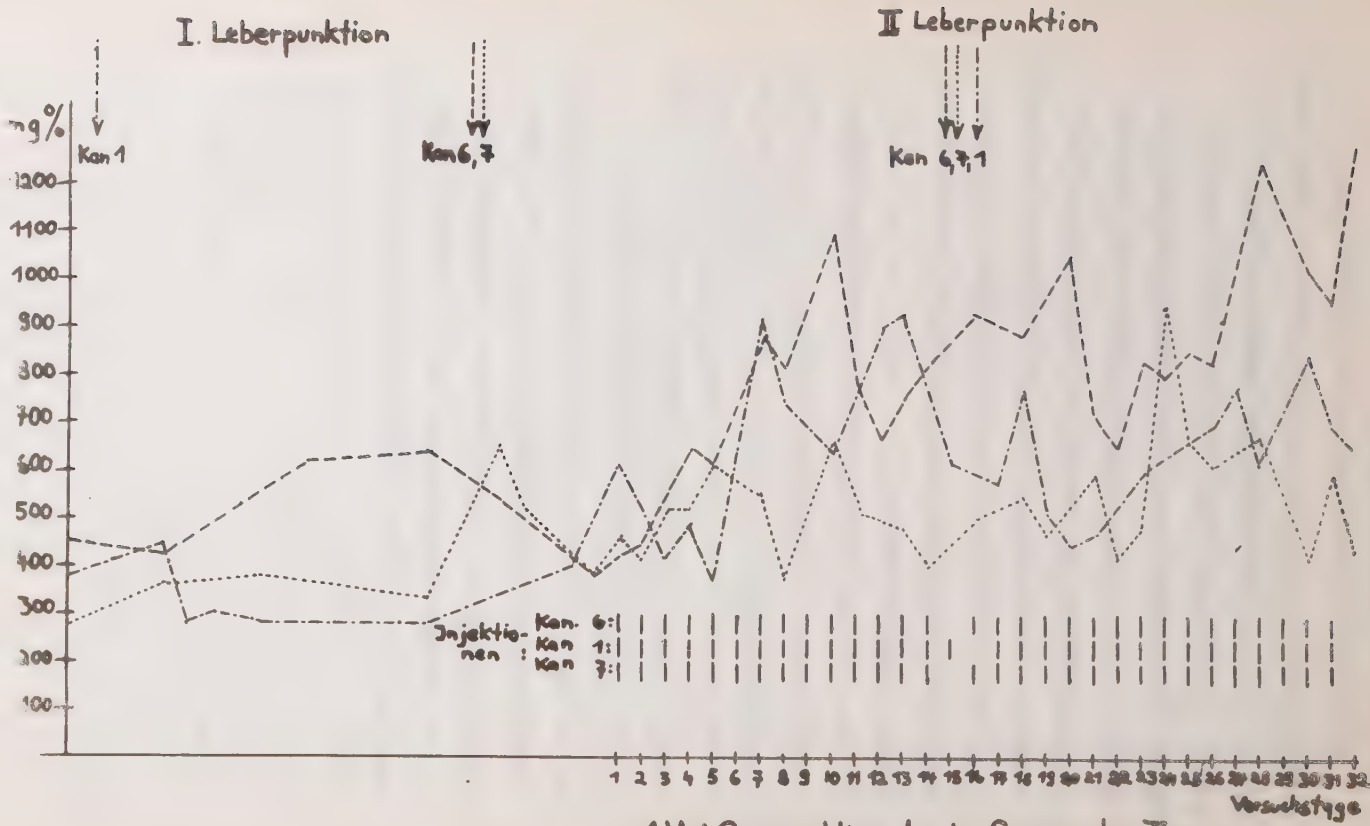
b) Kaninchen, die den Versuch überlebten, zeigen in den ersten Tagen einen steilen Anstieg der Gesamtlipoidkonzentration des Serums. Es wird aber im weiteren Verlauf ein Niveau gefunden und eingehalten, das 3 - 4mal höher als der Schwankungsbereich der Gesamtlipoide vor Versuchsbeginn liegt. Bei Versuchsende zeigen sich im Serum Erhöhungen des Gesamtcholesterins, des freien und des Estercholesterins um das 5 - 8fache der Ausgangswerte vor Versuchsbeginn, bei den Gesamtesterfettsäuren Erhöhungen um das 3 - 10fache, bei den Phosphatiden um das

2 - 4fache der Ausgangswerte.

c) Die Lebern dieser Tiere zeigen eine Vergrößerung ihres Gewichts auf 4,2 - 4,9 % des Körpergewichts. Dabei zeigen sich bei den Gesamtesterfettsäuren in zwei Fällen keine, in einem Fall eine Erhöhung auf das Doppelte. Größere Abweichungen zwischen den Werten des Gesamtcholesterins, des freien, des Estercholesterins, des Lipoidphosphors und den Werten der Kontrollgruppe bestehen nicht. Die Gewichtszunahme der Lebern kann deswegen nicht durch Fetteinlagerung erklärt werden. Es wird die Möglichkeit einer Gewichtszunahme durch Vermehrung des Leberparenchyms erwogen.

d) Das histologische Bild der Gruppe 2 zeigt eine stärkere Fettbeladung der RES-Zellen als Gruppe 1. Eine leichte Fettanfärbbarkeit der Zellen in Form der kleintropfigen Verfettung ist um die Zentralvenen bemerkbar, bei Kaninchen 2 in größerem Ausmaße. Daneben finden sich bei Kaninchen 2 scharf begrenzte nekrotische Bezirke.

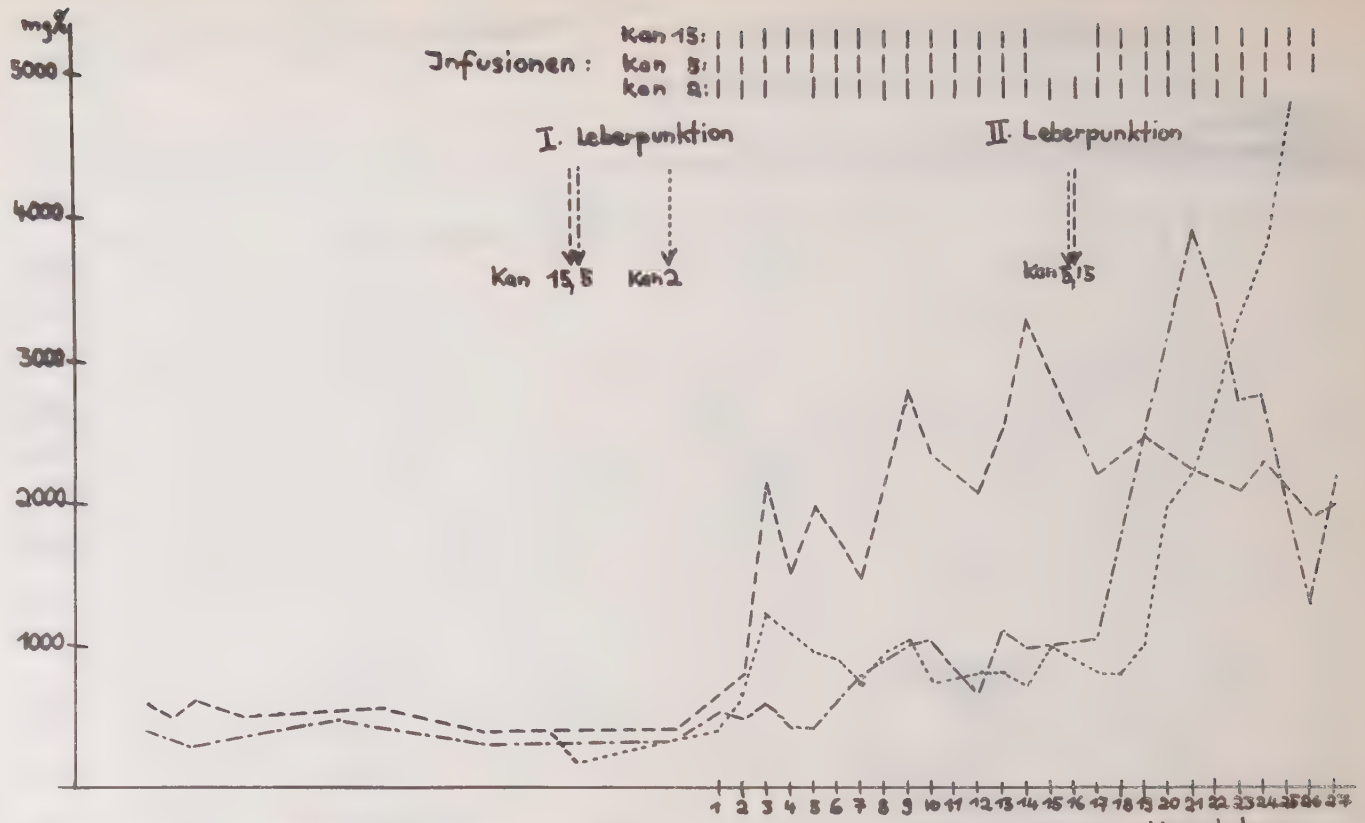
3. Die Deckung des täglichen Kalorienbedarfs zu 23 % durch intravenöse Fettzufuhr wird von Kaninchen fast reaktionslos vertragen. Die Deckung des Kalorienbedarfs zu 39 - 47 % durch Fett führt zur Lebervergrößerung und zu einem Sistieren bzw. leichten Absinken des Körpergewichts.



Kaninchen 1 ——— Kan 6: – – – – Kan 7: .....

1 : 1 Injektion

Abb. 1 Gesamtlipoide im Serum der Tiere der Gruppe 1 (2g Fett/Kg Körpergewicht/Tag)



Kaninchen 5: ——— Kan 15: - - - - - Kan 2: ..... Abb. 2 Gesamtlipoide im Serum der Tiere der Gruppe 2 (4 g Fett/kg Körpergewicht/Tag)

1 : 1 Infusion

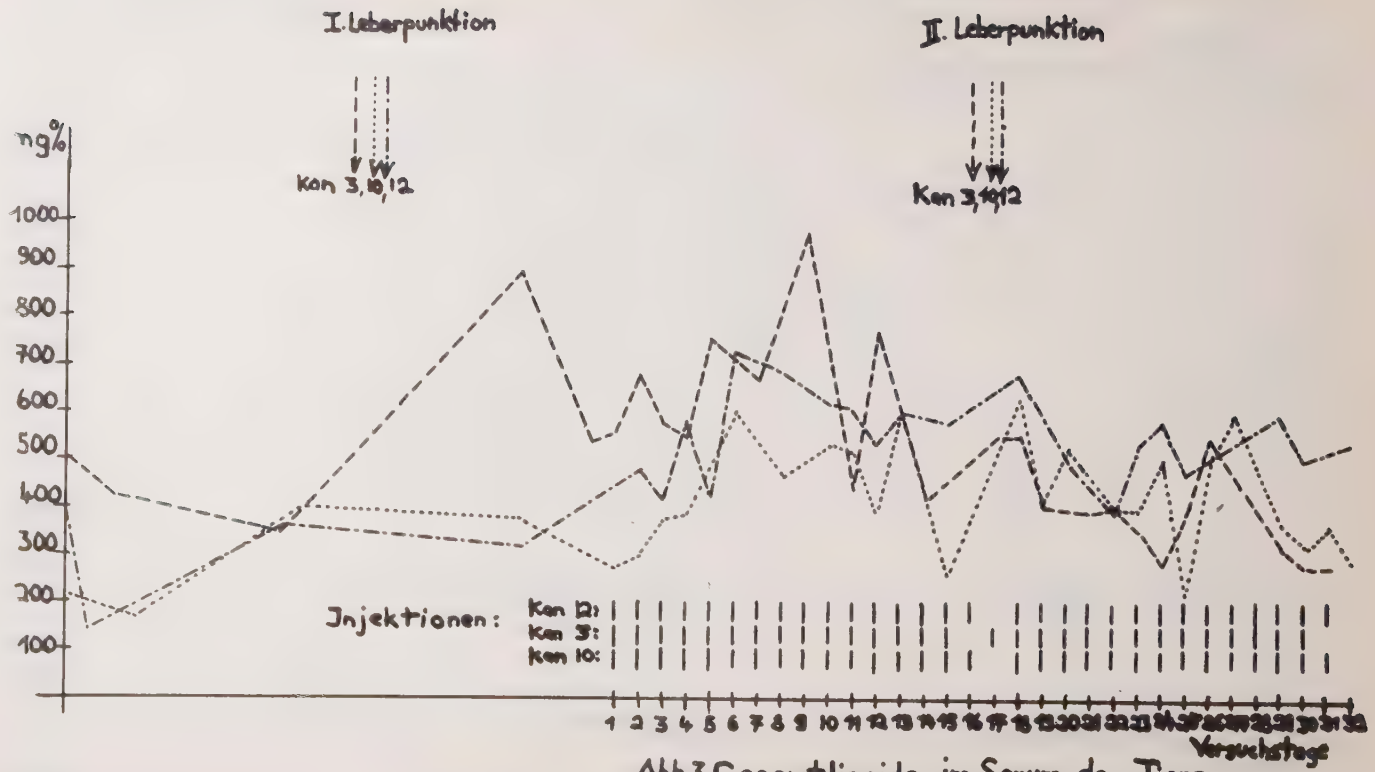
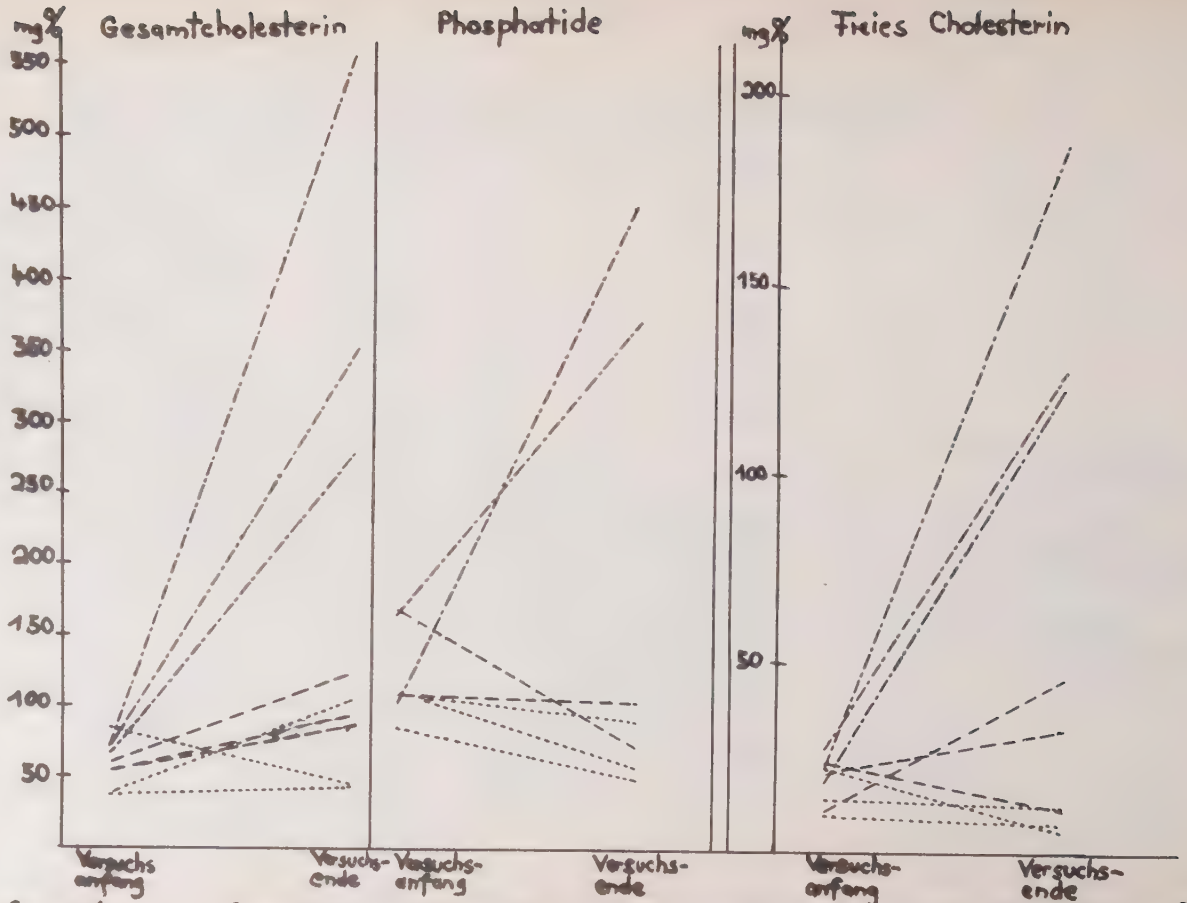


Abb. 3 Gesamtlipoide im Serum der Tiere der Gruppe 3 (Kontrollgruppe)

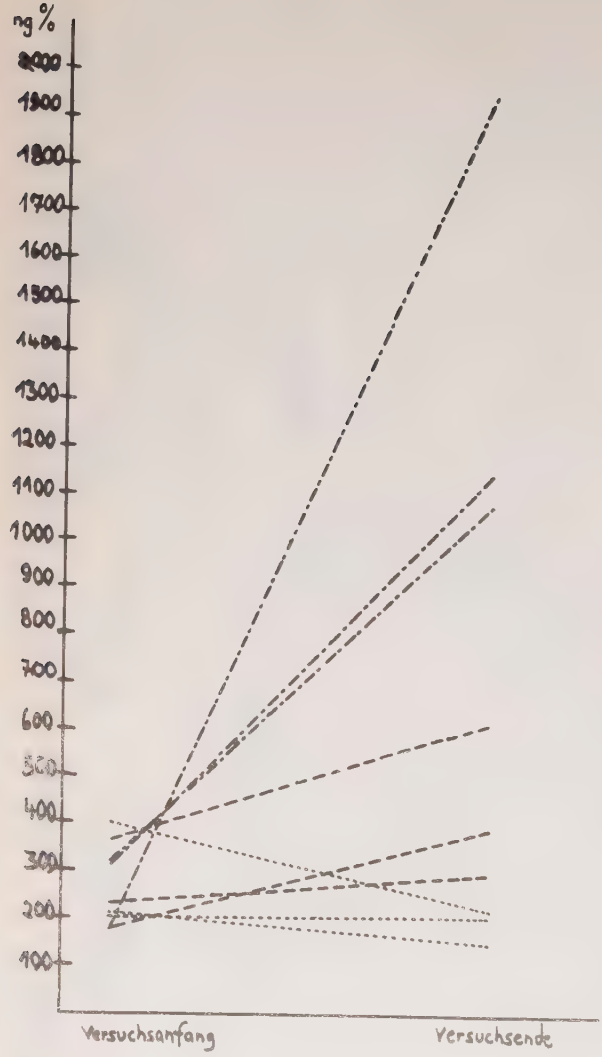
Kaninchen 12: ..... Kan 3: _____ Kan 10: .....
I: 1 Injektion (31–55 ml 5% Sorbitlösung)



Gruppe 1: ---- Gruppe 2: -·-·- Gruppe 3: ·····

(jede Linie entspricht 1 Tier)

Abb 4 Gesamtcholesterin, freies Cholesterin u. Phosphatide im Serum bei Versuchsanfang und -ende



Gruppe 2
Gruppe 1
Gruppe 3
(jede Linie entspricht 1 Tier)

Abb. 5 Gesamt. veresterte Fettsäuren im Serum der Tiere der Gruppen 1, 2, 3 bei Versuchsanfang u. -ende

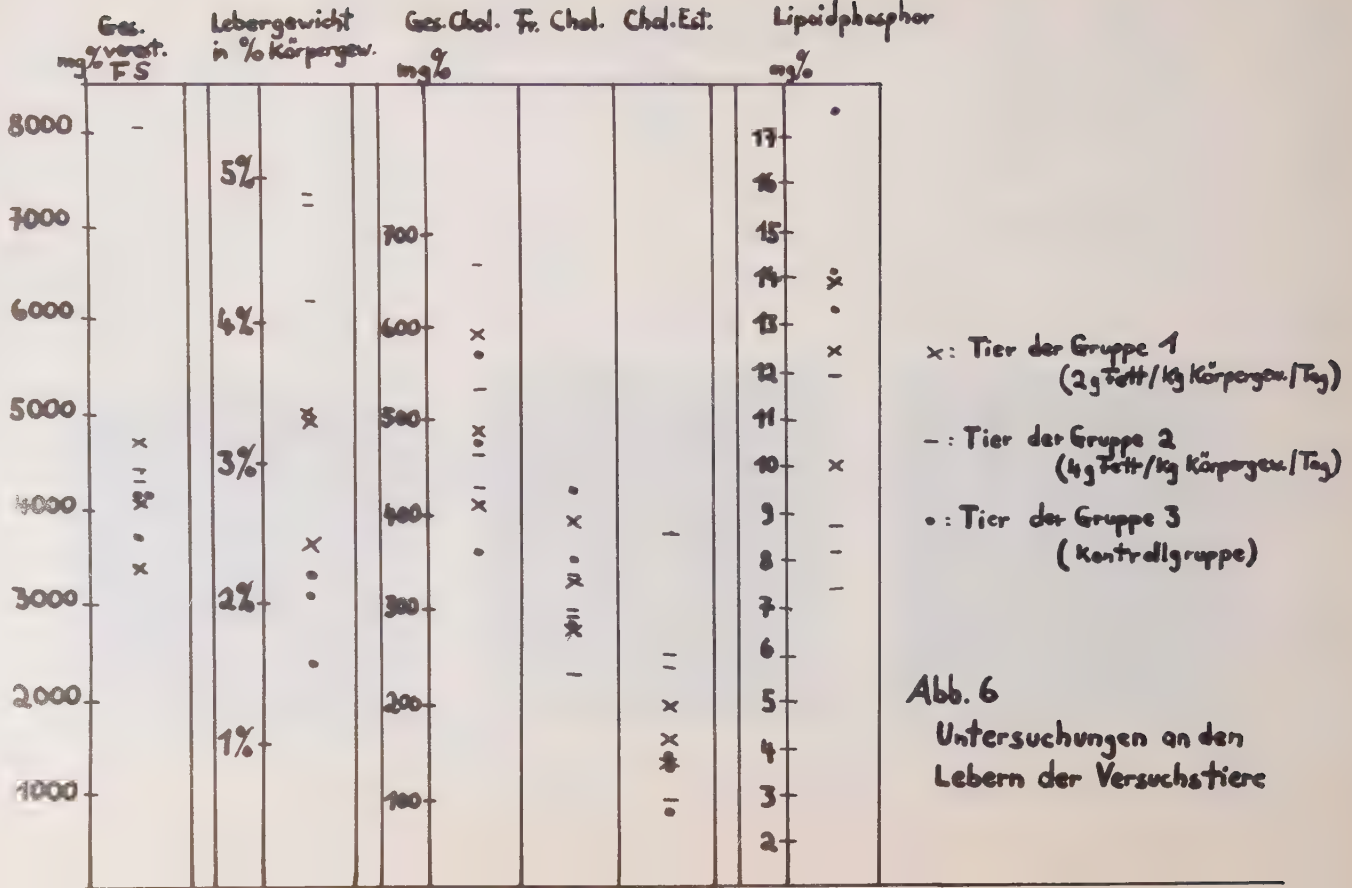
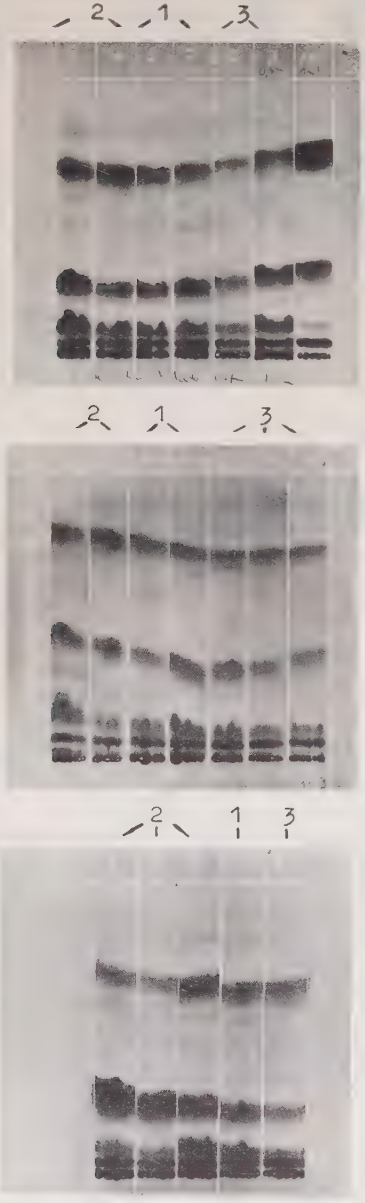


Abb. 6
Untersuchungen an den Lebern der Versuchstiere

Abb. 7: Dünnschichtchromatographische Trennung der Leberlipoide aus den Leberhomogenatextrakten der einzelnen Versuchstiere. M = menschliches Serum.

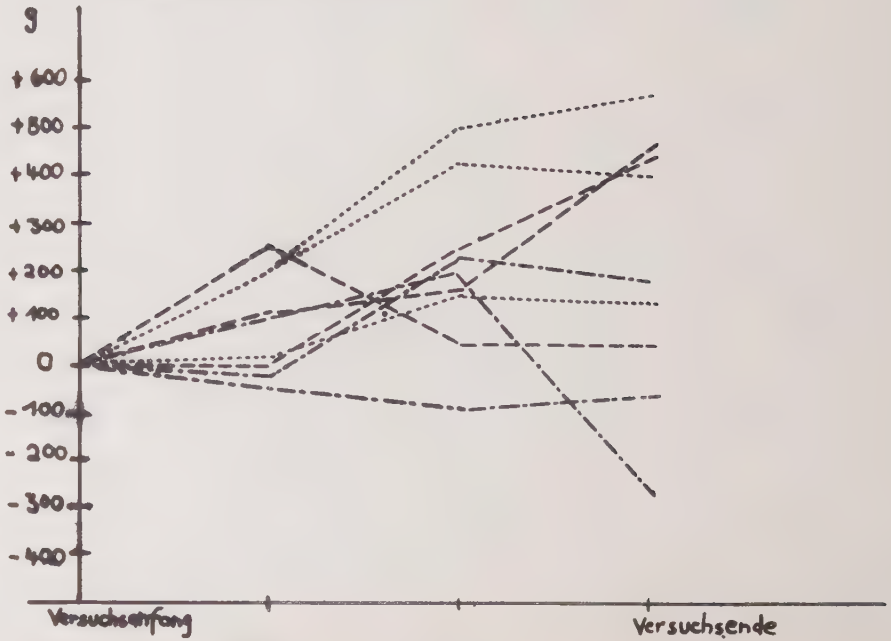


P: Phosphatide
MG: Monoglyceride
C: Cholesterin
DG: Diglyceride
TG: Triglyceride
CE: Cholesterinester

12_I = halbe Auftragsmenge von 12

2_2 = halbe Auftragsmenge von 2_1

Abb. 8 Körpergewichtszunahmen u. -abnahmen der einzelnen Tiere der Gruppen 1, 2, 3 während der Versuchsdauer



Gruppe 1 ---- Gruppe 2 -.-.-. Gruppe 3 .....
(jede Linie entspricht 1 Tier)

TABELLE 1: Lipoidwerte des Serums (in mg %)

A: Versuchsanfang B: Versuchsende

Gruppe	Kaninchen	Gesamtlipoide		Gesamtcholesterin		freies Cholesterin		Cholesterinester		Esterfettsäuren		Phosphatide	
		A	E	A	E	A	E	A	E	A	E	A	E
3 (Kontrollgruppe)	3	335	270	81,7	47,7	23,4	5,8	58,3	38,9	215	152	113,5	57
	10	240	290	36	44	10,9	9,2	25,1	34,8	202	205	114	91,6
	12	570	530	33	108	13,2	12,7	19,2	95,3	402	216	85,8	50,8
1 (2 g Fett/kg Körpergewicht/die)	1	515	650	56,6	93	23,6	11,3	33,0	81,7	180	389	121,3	-
	6	475	1280	60,4	118	11,6	46,2	48,8	71,8	372	615	169,5	74,2
	7	360	410	57,8	84	19,5	33,8	38,3	50,2	237	299	111,5	106
2 (4 g Fett/kg Körpergewicht/die)	2	380	4800	71,5	554	23,2	186,2	48,3	367,8	177	1945	105	456
	5	410	2100	66,6	277	20,7	122,5	45,9	154,5	310	1144	-	159,2
	15	480	1970	67,5	347	29,5	126,0	38,0	221,0	319	1075	168,5	371
	4	315	1820	55,2	245	18,8	91,5	36,4	153,5	181	860	140,0	155,7

TABELLE 2: Mittelwerte aus allen Bestimmungen der Gesamtlipoide (mg %)

Gruppe	Kaninchen	Gesamtlipoide a) vor dem Versuch	Gesamtlipoide b) während des Versuchs	Gesamtlipoide c) Differenz zwischen a) und b)
3	3	470	530	+ 60
(Kontroll-gruppe)	10	310	430	+ 120
	12	360	540	+ 180
1	1	340	640	+ 300
(2g Fett/kg Körpergewicht/die)	6	550	820	+ 270
	7	320	620	+ 300
2	2	340	840[x]	+ 500
(4 g Fett/kg Körpergewicht/die)	5	360	1420	+ 1060
	15	500	2000	+ 1500
	4	430		
eingegangene Kaninchen	13	110		
	8	190		
	9	260		
	14	85		

[x] Mittelwert bis zum 19. Versuchstag

TABELLE 3: Leberwerte

Gruppe	Kaninchen	veresterte Fettsäuren mg %	Gesamtcholesterin mg %	freies Cholesterin mg %	Cholesterinester mg %	Lipoid-Phosphor mg %	Körpergewicht g	Lebergewicht g	Lebergewicht in % des Körpergewichts
3 (Kontrollgruppe)	3	4170	482	354	128	14,08	3700	77,2	2,08
	10	3740	366	285	81	13,32	3670	80,1	2,18
	12	4200	573	430	143	17,55	3440	56,3	1,64
1 (2 g Fett/kg Körpergewicht/die)	1	4730	493	334	159	12,44	4100	101,0	2,48
	6	4100	594	396	198	13,9	2740	92,0	3,35
	7	3410	415	284	131	10,0	3850	127,1	3,3
2 (4 g Fett/kg Körpergewicht/die)	2	8060	437	342	95	11,9	4350	213,5	4,9
	5	4450	535	301	234	8,75	3310	160,0	4,83
	15	4320	673	297	376	8,26	4100	172,0	4,2
	4	2440	472	226	246	7,4	3060	124,2	2,46

TABELLE 4: Gewichtszunahmen der Lebern der Gruppe 2 (g)

Kaninchen	Leber-gewicht	normales Leberge-wicht (3,5 % des Körperge-wichts	Über-ge-wicht	veresterte Fettsäuren
2	213,5	152	61,5	17,4
5	160,0	116	44,0	7,1
15	172,0	144	28,0	7,4

TABELLE 5: Änderungen der Körpergewichte während des Versuchs (g)

A: Versuchsanfang B,C: Zwischenwerte D: Versuchsende

Gruppe 3 (Kontrollgruppe)	A	B	C	D
Kaninchen 3	3300	3500	3725	3700
" 10	3100	3300	3600	3670
" 12	3300	3320	3450	3440
Gruppe 1 (2 g Fett/kg Körpergewicht/die)				
Kaninchen 1	4050	4300	4100	4100
" 6	2300	2300	2550	2740
" 7	3390	3500	3550	3850
Gruppe 2 (4 g Fett/kg Körpergewicht/die)				
Kaninchen 2	4600	4700	4800	4350
" 5	3380	3300	3290	3310
" 15	3920	3900	4150	4100
" 4	3100	3060	-	-

TABELLE 6: Infundierte bzw. injizierte Mengen an Lipofundin

	Gesamte Menge Lipofundin ml	g Fett insgesamt	Kalorien insgesamt	Kalorien/kg/die	g Fett/kg/die	Deckung des täglichen Kalorienbedarfs in %
Gruppe 2						
Kaninchen 2	2300	345	3208	32,0	3,45	39,3
" 5	2160	324	3013	38,0	4,08	46,7
" 15	2400	360	3348	34,0	3,68	41,7
" 4	560	84	781	36,5	3,65	44,8
Gruppe 1						
Kaninchen 1	1705	256	2371	19,5	2,10	24,9
" 6	900	135	1255	18,2	1,95	22,3
" 7	1350	202	1878	18,6	2,00	22,8

VI. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALEXANDER, C.S., L. ZIEVE: Fat infusions.
Arch.Int.Med. 107, 514 (1961)

2. ARTZ, C.P., TH.K. WILLIAMS: Intravenous fat as supportiv therapy after severe injuries.
Amer.J.Surgery 95, 651 (1958)

3. ASADA, S.: Histochemical studies on intravenously infused fat emulsion.
Acta Sch.med.Univ.Kioto 31, 171 (1954)

4. BARTLETT, G.R.: Phosphorus assay in column chromatography.
J.Biol.Chem. 234, 466 (1959)

5. BOSCH, J.v.d., E. EVRARD, A. BILLIAU, J.V. JOOSSENS, P. de SOMER: The role of the liver and spleen in the metabolism of i.v. injected fat in rabbits.
J.Exper.Med. 114, 1035 (1961)

6. BRAND, v.V., H. DRESCHER, N. ZÖLLNER: Über die Verwertung parenteral zugeführter Fettemulsionen und ihre Beeinflussung durch Heparin.
Nutr. et Dieta 1, 161 (1959)

7. COHN, J., M. ATIC, Q.L. HARTWIG, A.M. COTLER, J. MORELAND, J. WERNER: Experience with prolonged administration of intravenous fat emulsions. Behaviour, course and laboratory findings in dogs.
J.Laborat.Clin.Med. 55, 917 (1960)

8. COHRS, P., R. JAFFÉ, H. MEESSEN: Pathologie der Laboratoriumstiere.
Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg
1, 155 (1958)

9. COOK, R.P.: Cholesterol.
Academic Press Inc.Publ. New York 403 (1958)

10. DOHRMANN, R., A. WRETLIND: Die Verwendung von Fettemulsionen bei der parenteralen Ernährung.
Wiss.Veröff.Dtsch.Ges.Ernährung 11, 188 (1963)

11. EDGREN, B.: The removal of artificial fat emulsions from the blood stream of dogs.
Acta physiol.scand. 48, 390 (1960)

12. EDGREN, B., O. SCHUBERTH, A. WRETLIND: Parenterale Ernährung.
Wiener Klin.Wschr. 72, 365 (1960)

13. EGER, W.: Zur Frage einer neuzeitlichen Lebertherapie auf Grund neuer experimenteller Untersuchungen.
Dtsch.med.Wschr. 15, 598 (1956)

14. ELSTER, K.: Morphologisches Bild bei Fettinfusionen.
Med.u.Ernährung 4, 47 (1963)

15. ELSTER, K.: Morphologische Veränderungen bei experimenteller parenteraler Fettzufuhr.
In: Pathophysiologie des Fett-Transportes und Fettstoffwechsels, Pallas Verlag Dr. E. Gans, Lochham bei München, 54 (1964)

16. FRIEDMAN, M., S. BYERS, R. ROSENMAN: Observations concerning the production and excretion of cholesterol in mammals.
Amer.J.Physiol. 177, 77 (1954)

17. GLAS, W.W., C.H. BIRKELO: A clinical evaluation of an intravenous fat emulsion.
Metabolism 6, 650 (1957)

18. GOLDMAN, D.S., J.L. CHAICOFF, W.O. REINHARDT, C. ENTENMAN, W.G. DAUBEN: The oxidation of palmitic acid-1-c^{14} by extrahepatic tissues of the dog.
J.Biol.Chem. 184, 719 (1950)

19. HARTMANN, F.: Mechanismen der Leberverfettung.
In: 2. Weltkongress für Gastroenterologie München 1962, Bd. III, S. 19

Die Leberverfettung und das Wesen des lipotropen Effektes.
In: E. Wildhirt, Fortschritte der Gastroenterologie, Urban u. Schwarzenberg Verlag, München-Berlin 1960

20. HAVEL, R.I., J.M. FELTS, C.M. van DUYNE: Formation and fate of endogenous triglycerides in blood plasma of rabbits.
J.Lipid Res. 3, 297 (1962)

21. JOHNSON, W.A., F. SMITH, K. MEYER: Some effects of intravenous fat emulsion on human subjects.
J.Laborat.Clin.Med. 39, 176 (1952)

22. JORDAL, K.: Klinische Anwendung und Erfahrung bei der

Verabreichung i.v. Fettinfusionen an chirurgischen Patienten.
Wiss.Veröff.Dtsch.Ges.Ernährung 11, 150 (1963)

23. LERNER, S.R., J.L. CHAICOFF, C. ENTENMAN, W.G. DAUBEN: The fate of C_{14}-labeled palmitic acid administered intravenously as a tripalmitin emulsion.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 70, 384 (1949)

24. LEVENSON, S.M., H.L. UPJOHN, T.W. SHEELY: Two severes reactions following the long-term infusion of large amounts of intravenous fat emulsion.
Metabolism 6, 807 (1957)

25. McKIBBIN, J.M., R.M. FERRY, F.J. STARE: The utilisation of emulsified fat given intravenously.
J.Clin.Invest. 25, 679 (1946)

26. MENG, H.C.: A fat emulsion for intravenous nutrition in rabbits.
J.Laborat.Clin.Med. 37, 222 (1951)

27. MEYER, C.E., J.A. FANCHER, P.E. SCHURR, H.D. WEBSTER: Composition, preparation and testing of an intravenous fat emulsion.
Metabolism 6, 591 (1957)

28. MURRAY, R.G., S. FREEMAN: The morphological distribution of intravenously injected fatty chyle and artificial fat emulsion in rats and dogs.
J.Laborat.Clin.Med. 38, 56 (1951)

29. NEIFAKH, S.A., E.P. ZDRODOVSKAYA: On heat production in

the animal organism following uncoupling of oxidative phosphorilation in tissues.
Biochim.(Moskwa) 26, 1040 (1961)

30. NICKLING, H.G., J.D. GRUSS: Technik und Indikation experimenteller Leberbiopsien am Kaninchen.
Zschr.exper.Med. 139, 144 (1965)

31. NOMURA, T.: Experimentelle Studien über intravenöse Fettinfusion unter besonderer Berücksichtigung parenteraler Ernährung; Schwankung des Fettgehaltes im Blut nach Fettinfusion.
Tohoku J.exp.Med. 12, 247 (1929)

32. PEZOLD, F.A.: Untersuchungen und Beobachtungen über i.v. Fettinfusionen in der Inneren Klinik.
Wiss.Veröff.Dtsch.Ges.Ernährg. 11, 169 (1963)

33. POPPER, H., F. SCHAFFNER: Die Leber.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, S. 282 ff, 574 ff, 1961

34. RAPPORT, M., N. ALONZO: Photometric determination of fatty acid-ester groups in phospholipids.
J.Biol.Chem. 217, 193 (1955)

35. SATO, G.: Verhalten der Ölemulsionen verschiedener Dispersität nach intravenöser Darreichung mit besonderer Berücksichtigung der Fettembolie der Lunge.
Tohoku J.exp.Med. 18, 120 (1931)

36. SCHÖN, H., R. FLESCH, W. ZELLER, G. BERG: Über die parenterale Ernährung mit Fettinfusionen.
Med.Welt 28, 1473 (1961)

37. SCHOTT, E.: Versuch einer vollständigen parenteralen Ernährung.
Dtsch.Arch.Klin.Med. 112, 403 (1913)

38. SCHUBERT, G.E., G.A. KRÜGER: Morphologische Befunde nach parenteraler Zufuhr feintropfiger Fettemulsionen.
Zschr.exp.Med. 135, 505 (1962)

39. SPERRY, W.M.: Lipide Analysis.
In: Methods of biochemical analysis, Bd. II, S. 83, Interscience publish. New York/London, 1955

40. SWANK, R.L.: Changes in blood of dogs and rabbits by high fat intake.
Amer.J.Physiol. 196, 473 (1959)

41. WADDELL, W.R., R.P. GEYER, E. CLARKE, F.J. STARE: Function of the reticuloendothelial system in removal of emulsified fat from blood.
Amer.J.Physiol. 177, 90 (1954)

42. WATKIN, D.M.: Clinical, chemical, hematological and anatomic changes accompanying repeated intravenous administration of fat emulsion to man.
Metabolism 6, 785 (1957)

43. WELLS, A.F., B.H. ERSHOFF: Comparative effects of pectin N.F. administration on the cholesterol-fed rabbit, guinea pig, hamster and rat.
Proc.Soc.Exper.Biol.Med. 111, 147 (1962)

44. WRETLIND, A.: Pharmakologische Wirkungen von Triglyceriden.

Wiss.Veröff.Dtsch.Ges.Ernähr. 11, 197 (1963)

45. ZAK, B., R.C.DICKENMAN, E.G. WHITE, H. BURNETT, P.J. CHERNEY: Rapid estimation of free and total cholesterol. Amer.J.Clin.Path. 24, 1307 (1954)

46. ZÖLLNER, N.: Die Verwendung von Fettemulsionen bei der parenteralen Ernährung.
Wiss.Veröff.Dtsch.Ges.Ernährg. 11, 130 (1963)

47. ZÖLLNER, N., K. KIRSCH: Über die quantitative Bestimmung von Lipoiden (Mikromethode) mittels der vielen natürlichen Lipoiden (allen bekannten Plasmalipoiden) gemeinsamen Sulfophosphovanillin-Reaktion.
Zschr.exp.Med. 135, 545 (1962)

48. ZÖLLNER, N., H. SCHUMACHER: Klinische Beobachtungen bei der parenteralen Zufuhr von Fettemulsionen.
Med.Welt 50, 2669 (1962)

49. ZÖLLNER, N., G. WOLFRAM: Untersuchungen über die Dünnschichtchromatographie von Lipoiden.
Klin.Wschr. 40, 1098 (1962)

Dünnschichtchromatographische Systeme zur Trennung der Plasmalipoide.
Klin.Wschr. 40, 1101 (1962)

Herrn Professor Dr. Nepomuk Zöllner danke ich für das Thema, die Überlassung des Arbeitsplatzes und für die umsichtige Anleitung und Kritik, die er mir zuteil werden ließ.
Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. M. Eder für die Anfertigung und Bewertung der histologischen Präparate, Herrn Dr. med. H. Lydtin für seine tatkräftige Unterstützung beim tierexperimentellen Vorgehen und Fräulein K. Kirsch für ihre wertvollen Ratschläge bei der Ausführung der chemischen Analysen.

Lebenslauf

Am 27. 1. 1941 wurde ich, Bertram Andreas Schliebitz, in Breslau geboren. Meine Eltern sind der Landgerichtsdirektor Bertold Schliebitz und seine Ehefrau Brigitte Schliebitz, geb. Kising, in Ellwangen/Jagst.

Nach der Flucht im Januar 1945 besuchte ich in den Jahren 1947 - 1949 die Volksschule in Leipzig, von 1949 bis 1951 die Volksschule in Heidenheim/Brenz. Ich trat anschliessend in Ellwangen/Jagst in das Peutinger-Gymnasium ein und verließ es im Jahre 1960 mit dem Reifezeugnis.

Vom Frühjahr 1960 bis Ende 1961 leistete ich bei der Bundeswehr Wehrdienst und verließ sie als Reserveoffizier.

Im Wintersemester 1961/1962 nahm ich an der Universität München das Medizinstudium auf. Im Wintersemester 1963/1964 bestand ich die ärztliche Vorprüfung. Den experimentellen Teil der vorliegenden Arbeit führte ich vom März bis Dezember 1965 durch.

Im August 1967 bestand ich das medizinische Staatsexamen.